

Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über den Histamin- und Serotoninantagonismus von Localanaesthetica am Meerschweinchen-Asthma

von
Brigitte Bregulla
Erlangen

1962

Aus der MEDIZINISCHEN KLINIK der
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
ERLANGEN

(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

VERGLEICHENDE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN HISTAMIN- UND SEROTONINANTAGONISMUS VON
LOCALANAESTHETICA AM MEERSCHWEINCHEN - ASTHMA

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
ERLANGUNG der DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu ERLANGEN

vorgelegt von
Brigitte Bregulla
Erlangen

Dekan: Professor Dr. med. Gerd Hegemann

Referent: Professor Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündl. Prüfung: 31. Juli 1962



Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1 - 2
Methodik.....	3
Geprüfte Substanzen	4 - 6
Tabellen	7 - 14
Ergebnisse	15 - 16
Diskussion	17 - 20
Zusammenfassung	21
Literatur	22 - 29
Abbildungen	30

E i n l e i t u n g

Frühere Untersuchungen über die Pharmakodynamik von Glucocorticoidestern, Antiphlogistica und Muskelrelaxantien am Modellbeispiel des Histamin- und Serotoninasthmas beim Meerschweinchen haben gezeigt, daß Unterschiede hinsichtlich des Histamin- und Serotoninantagonismus und insbesondere des Wirkungseintritts und der Wirkungsdauer bestehen (86, 87, 88, 90). So konnten z. B. die verschiedenen Ester und freien Alkohole des Prednisolon, Dexamethason und anderer synthetischer Glucocorticoide in drei Gruppen eingeteilt werden: 1. Substanzen mit raschem Wirkungseintritt und kurzer Wirkungsdauer, 2. Verbindungen mit verzögertem Wirkungsbeginn und etwas protrahierten Effekten, sowie 3. typische Depotester. Ebenso konnte die Wirkungsdauer für verschiedene Antiphlogistica an Hand dieses Testes ermittelt werden. Durch diese tierexperimentellen Prüfungsergebnisse war es möglich geworden, Anhaltspunkte für die klinische Anwendung einer größeren Reihe der genannten Derivate bei bestimmten Indikationen zu erhalten (86).

Da die meisten Antiphlogistica wie auch die Muskelrelaxantien Schutzeffekte gegenüber Histamin und Serotonin besitzen (68, 89), tauchte nun die Frage auf, inwieweit sich diese Eigenschaften auch bei der Gruppe der Localanästhetica nachweisen lassen. Vereinzelt werden den Antiphlogistica bei parenteraler Applikation auch Localanästhetica zugesetzt, so daß auch die Frage zu prüfen blieb, inwieweit z. B. die Phenylbutazonwirkung gegenüber Histamin und Serotonin durch ein Localanästheticum, wie etwa das Diäthylamino-aceto-2,6-xylylid (Xylocain=Lidocain), verändert werden kann. Die Testung einer Reihe von Localanästhetica schien ferner auch deshalb im Rahmen der genannten Versuchsanordnung interessant, da Permeabilitätseffekte mit einer Membranstabilisierung sowohl nach Anwendung von Antiphlogistica, als auch Anticurarestoffen, bestimmten Muskelrelaxantien und schließlich den Localanästhetica beobachtet worden waren (25, 26, 30). Um hierbei Allgemein- und Lokaleffekte zu unterscheiden, haben wir die gelösten Substanzen den Tieren einerseits parenteral, an-

cererseits als Inhalat vor dem Histamin- und Serotonin-Aerosol appliziert.

Schließlich wurden vergleichende Untersuchungen des Phenylbutazon mit seinem Metaboliten I vorgenommen. Der Metabolit I soll nach neueren Untersuchungen das therapeutisch wirksame Stoffwechselprodukt des Phenylbutazons darstellen (8, 10, 16, 17, 18, 23, 28, 37, 65, 85).

Methodik

Gruppen von je 11 - 14 Meerschweinchen von 250 - 350 g Körpergewicht wurden der Inhalation von einer wäßrigen Histamin-dihydrochlorid-Lösung (Verdünnung 1 : 1000), nach einem bestimmten Intervall einer wäßrigen 5-Hydroxytryptamin-kreatininsulfat-Lösung (Verdünnung 1 : 500) mit Hilfe des Pari-Universal-Aerosol-Gerätes unterworfen, um die Expositionszeiten bis zur Brädyppnoe zu ermitteln. Die Inhalation erfolgte mittels einer Pari-Primus-Düse, deren Leistung 20 l/min. mit einer Teilchengröße von 0.2 - 5 μ und 1 atü betrug. Jedes Meerschweinchen wurde einzeln in ein zylindrisches Gefäß mit 2 l Inhalt gesetzt, das mit einem Schliffdeckel verschlossen war und zwei Öffnungen für die Aerosolzu- und -ableitung besaß (27, 38, 42, 69). Für die Versuche wurden nur Tiere mit einem Ausgangswert von weniger als 45 sec. verwendet.

Chemische Formeln, Handelsnamen, unterschiedliche Applikationsweise, sowie angewandte Dosen von 7 getesteten Substanzen sind in Tabelle 1 (s. S. 4) zusammengestellt.

Die histamin- und serotoninantagonistischen Effekte der einzelnen Substanzen wurden an der Verlängerung der Inhalationszeiten gemessen und die Ergebnisse mit statistischen Methoden ausgewertet. Signifikanz wurde für ein $P = < 0.050$ angenommen. Die Testungen erfolgten jeweils nach 15, 30 und 60 Minuten, 3 und 6 Stunden und wurden bei zunächst täglichen, später zweitägig erfolgten Prüfungen bis zum Erreichen der Ausgangswerte fortgesetzt. Die erstmalig signifikante Verlängerung der Inhalationszeiten eines Kollektivs wurde als Wirkungseintritt gewertet, die Beendigung der Wirkung wurde mit dem zuletzt noch signifikanten Wert gleichgesetzt. Als Wirkungsmaximum galt die längste mittlere Inhalationszeit.

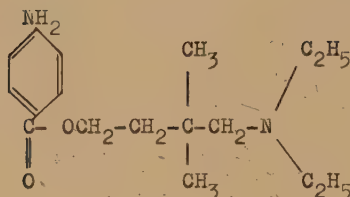
Tabelle 1

Substanz

Handelsname

Vorbehandlung mit
folgenden Dosen:

Larocain



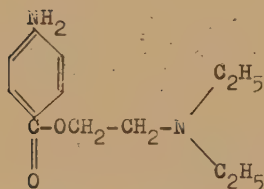
10 Minuten Inhalatio
einer

2 %igen Lösung

10 %igen Lösung

30 mg/kg i. p.

p-Aminobenzoyl-2,2-dimethyl-
3-diäthyl-aminopropanol



Novocain
(Procain)

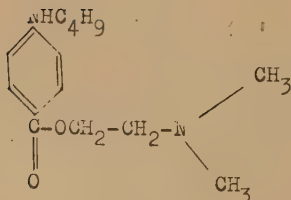
10 Minuten Inhalatio
einer

2 %igen Lösung

10 %igen Lösung

114 mg/kg i. p.

p-Aminobenzoyl-diäthyl-amino-
äthanol



Pantocain

10 Minuten Inhalatio
einer

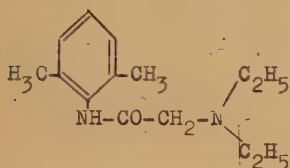
0.2 %igen Lösung

2 %igen Lösung

12 mg/kg i. p.

Tabelle 1 (Forts.)

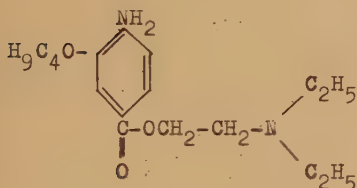
Substanz	Handelsname	Vorbehandlung mit folgenden Dosen:
----------	-------------	---------------------------------------



Xylocain
(Lidocain)

57 mg/kg i. p.

Diäthylamino-aceto-
2,6-xylylidid



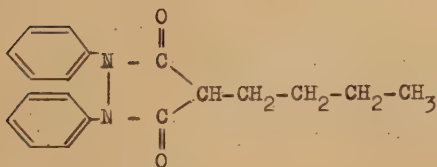
Novesine

17 mg/kg i. p.

Butoxyamino-benzoyl-diäthyl-
aminoäthanol

Butazolidin

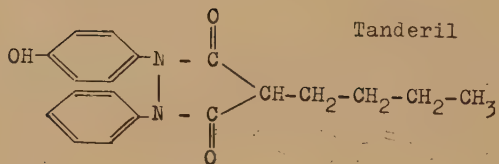
30 mg/kg i. p.



1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4n-butyl-
pyrazolidin

Tabelle 1 (Forts.)

Substanz	Handelsname	Vorbehandlung mit folgenden Dosen:
----------	-------------	---------------------------------------



30 mg/kg i. m.

1-Phenyl-2 (p-hydroxyphenyl)-
3,5-dioxo-4n-butyl-pyrazolidin

Tabelle I

10 Minuten Inhalation P a n t o c a i n 0.2 %

Zeit nach Ap- plikation des Medikamentes	Mittelwerte der Inhalationszei- ten in Sekunden		Anzahl der Versuchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	28.2	23.9	14	14	-	-
Sofortwert	50.7	42.1	14	14	0.001	0.001
3 Stunden	42.9	51.3	14	14	0.001	0.001
6 Stunden	41.1	41.1	14	14	0.001	0.001
24 Stunden	39.6	34.6	14	14	0.010	0.010
2 Tage	35.7	32.1	14	14	-	-
3 Tage	34.3	31.1	14	14	-	-
4 Tage	33.2	29.6	14	14	-	-
5 Tage	36.0	28.0	14	14	-	-
6 Tage	32.0	25.0	5	5	-	-

Tabelle II

10 Minuten Inhalation P a n t o c a i n 2 %

Leerwert	35.0	27.5	12	12	-	-
Sofortwert	41.3	38.8	12	12	0.010	0.010
3 Stunden	40.8	44.6	12	12	0.010	0.010
6 Stunden	41.3	30.4	12	12	0.010	0.010
24 Stunden	41.3	28.8	12	12	0.010	-
2 Tage	38.8	37.9	12	12	-	-
3 Tage	37.1	33.8	12	12	-	-
4 Tage	31.7	26.7	12	12	-	-
5 Tage	30.8	25.0	12	12	-	-
6 Tage	30.8	25.0	12	12	-	-

Tabelle III

10 Minuten Inhalation Novocain 2 %

Zeit nach Applikation des Medikamentes	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	34.2	31.9	13	13	-	-
Sofortwert	40.4	36.2	13	13	0.010	0.05
3 Stunden	35.4	30.8	13	13	-	-
6 Stunden	34.6	28.5	13	13	-	-
24 Stunden	33.5	29.6	13	13	-	-
2 Tage	32.3	32.7	13	13	-	-
3 Tage	32.7	28.9	13	13	-	-
4 Tage	35.0	28.9	13	13	-	-
5 Tage	35.8	30.0	13	13	-	-
6 Tage	35.8	30.0	13	13	-	-

Tabelle IV

10 Minuten Inhalation Novocain 10 %

Leerwert	26.6	20.0	13	13	-	-
Sofortwert	42.7	35.3	13	13	0.001	0.00
3 Stunden	41.9	35.3	13	13	0.001	0.00
6 Stunden	29.6	36.9	13	13	-	0.00
24 Stunden	29.2	25.8	13	13	-	-
2 Tage	31.9	29.2	13	13	-	0.02
3 Tage	30.0	26.6	13	13	-	-
4 Tage	31.9	27.3	13	13	-	-
5 Tage	28.8	25.4	13	13	-	-
6 Tage	30.8	27.3	13	13	-	-

Tabelle V

10 Minuten Inhalation L a r o c a i n 2 %

Zeit nach Applikation des Medikamentes	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	32.3	26.8	11	11	-	-
Sofortwert	49.6	44.6	11	11	0.001	0.001
3 Stunden	43.6	54.1	11	11	0.001	0.001
6 Stunden	42.7	40.5	11	11	0.001	0.001
24 Stunden	38.6	31.4	11	11	0.050	-
2 Tage	34.6	27.7	11	11	-	-
3 Tage	35.0	31.8	11	11	-	-
4 Tage	35.5	34.6	11	11	-	-

Tabelle VI

10 Minuten Inhalation L a r o c a i n 10 %

Leerwert	35.8	27.7	13	13	-	-
Sofortwert	54.2	51.9	13	13	0.001	0.001
3 Stunden	40.4	30.0	13	13	0.020	-
6 Stunden	38.1	34.6	13	13	-	-
24 Stunden	29.2	33.5	13	13	-	0.050
2 Tage	36.9	32.3	13	13	-	-
3 Tage	32.3	30.4	13	13	-	-
4 Tage	31.5	26.2	13	13	-	-
5 Tage	30.8	28.5	13	13	-	-
6 Tage	36.2	28.5	13	13	-	-
7 Tage	36.2	28.5	13	13	-	-
8 Tage	34.6	27.3	13	13	-	-

Tabelle VII

2 %ige N o v o c a i n - Lösung intraperitoneal

114 mg / kg

Zeit nach Ap- plikation des Medikamentes	Mittelwerte der Inhalationszei- ten in Sekunden		Anzahl der Versuchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	31.7	29.2	12	12	-	-
1 Stunde	30.0	28.8	12	12	-	-
3 Stunden	29.2	30.0	12	12	-	-
6 Stunden	27.5	28.2	11	11	-	-
24 Stunden	29.1	25.9	11	11	-	-
2 Tage	25.0	25.9	11	11	-	-
3 Tage	25.0	24.6	11	11	-	-
4 Tage	24.1	23.2	11	11	-	-

Tab elle VIII

1 %ige X y l o c a i n - Lösung intraperitoneal

57 mg / kg

Leerwert	24.6	20.8	13	13	-	-
1 Stunde	19.1	20.9	13	13	-	-
3 Stunden	21.9	20.4	13	13	-	-
6 Stunden	23.1	22.3	13	13	-	-
24 Stunden	21.9	18.5	13	13	-	-
2 Tage	24.6	24.2	13	13	-	-
3 Tage	24.2	19.6	13	13	-	-
4 Tage	24.6	20.5	13	13	-	-

Tabelle IX

0.3 %ige Novesine - Lösung intraperitoneal

17 mg / kg

Zeit nach Applikation des Medikamentes	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	28.9	24.6	13	13	-	-
1/2 Stunde	35.8	28.1	13	13	0.001	0.050
3 Stunden	31.9	30.0	13	13	-	0.010
6 Stunden	28.1	28.9	13	13	-	0.020
24 Stunden	31.5	27.7	13	13	-	-
2 Tage	30.4	26.6	13	13	-	-
3 Tage	30.4	26.6	13	13	-	-
4 Tage	29.2	24.6	13	13	-	-
5 Tage	29.6	25.4	13	13	-	-

Tabelle X

2 %ige Larocain - Lösung intraperitoneal

30 mg / kg

Leerwert	30.0	26.6	13	13	-	-
1/4 Stunden	47.7	36.8	13	13	0.001	*0.001
3 Stunden	27.7	30.4	13	13	-	0.020
6 Stunden	29.2	26.6	13	13	-	-
24 Stunden	28.9	27.3	13	13	-	-
2 Tage	26.2	27.7	13	13	-	-
3 Tage	27.3	25.8	13	13	-	-
4 Tage	28.9	24.6	13	13	-	-

Tabelle XI

0.2 %ige Pantocain - Lösung intraperitoneal

12 mg / kg

Zeit nach Applikation des Medikamentes	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	24.6	20.5	13	13	-	-
1/2 Stunde	34.5	27.5	10	10	0.001	0
3 Stunden	24.2	27.3	13	13	-	0
6 Stunden	30.8	25.8	13	13	0.050	-
24 Stunden	24.6	19.6	13	13	-	-
2 Tage	21.6	24.6	13	13	-	-
3 Tage	26.6	28.5	13	13	-	-
4 Tage	27.7	27.3	13	13	-	-
5 Tage	30.0	26.6	13	13	-	-

Tabelle XII

Butazolidin ohne Xylocain intraperitoneal

30 mg / kg

Zeit nach Applikation des Medikamentes	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden		Anzahl der Versuchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	38.5	30.4	13	13	-	-
1 Stunde	40.0	29.6	13	13	-	-
3 Stunden	42.2	31.2	13	13	-	-
6 Stunden	39.6	35.0	13	13	-	-
24 Stunden	39.6	30.4	13	13	-	-
2 Tage	37.1	31.3	12	12	-	-
3 Tage	42.9	35.8	12	12	-	-
4 Tage	44.2	37.1	12	12	-	-
5 Tage	47.1	37.9	12	12	-	-
6 Tage	47.9	42.5	12	12	-	0.05
7 Tage	40.3	45.0	12	12	-	0.00
8 Tage	49.6	42.1	12	12	0.050	0.05
9 Tage	45.9	36.7	12	12	-	-
10 Tage	48.3	43.8	12	12	-	0.02
11 Tage	51.7	45.4	12	12	0.001	0.02
12 Tage	46.4	41.4	11	11	-	0.05
13 Tage	57.7	39.1	11	11	0.001	-
15 Tage	52.3	43.6	11	11	0.001	0.00
17 Tage	48.2	42.7	11	11	0.050	0.02
19 Tage	45.5	39.6	11	11	-	-
21 Tage	48.2	42.3	11	11	0.050	0.02
23 Tage	48.2	40.9	11	11	0.050	-
25 Tage	45.5	38.2	11	11	-	-
27 Tage	39.1	35.0	11	11	-	-

Tabelle XIII

T a n d e r i l 30 mg / kg intramuskulär

Zeit nach Ap- plikation des Medikamentes	Mittelwerte der Inhalationszei- ten in Sekunden		Anzahl der Versuchstiere		P	
	H	S	H	S	H	S
Leerwert	34.6	26.9	13	13	-	-
1 Stunde	37.4	29.6	13	13	-	-
3 Stunden	37.7	31.7	13	13	-	-
6 Stunden	35.8	30.0	13	13	-	-
24 Stunden	32.7	27.1	13	12	-	-
2 Tage	32.9	28.3	12	12	-	-
3 Tage	42.9	36.3	12	12	0.050	0.01
4 Tage	43.8	37.5	12	12	0.020	0.01
5 Tage	47.7	41.4	11	11	0.010	0.00
6 Tage	54.0	44.0	11	11	0.001	0.00
7 Tage	47.7	42.7	11	11	0.010	0.00
8 Tage	50.0	40.5	11	11	0.001	0.00
9 Tage	56.4	46.8	11	11	0.001	0.00
10 Tage	55.1	46.4	11	11	0.001	0.00
12 Tage	60.5	52.3	11	11	0.001	0.00
14 Tage	57.7	43.6	11	11	0.001	0.00
16 Tage	57.7	44.6	11	11	0.001	0.00
18 Tage	55.0	45.0	11	11	0.001	0.00
20 Tage	48.2	39.6	11	11	0.001	0.01
22 Tage	49.6	41.4	11	11	0.001	0.00
24 Tage	49.6	38.6	11	11	0.001	0.02
26 Tage	45.5	37.7	11	11	0.050	0.02
28 Tage	42.3	35.9	11	11	0.050	0.02
30 Tage	47.3	36.8	11	11	0.010	0.01
32 Tage	43.2	36.4	11	11	0.020	0.01
34 Tage	41.4	33.2	11	11	-	-
36 Tage	39.1	30.9	11	11	-	-

Ergebnisse

Die Ergebnisse der inhalativen Vorbehandlung sind in den Tabellen I - VI zusammengefaßt. Es zeigte sich, daß Pantocain den deutlichsten Hemmeffekt gegenüber Histamin und Serotonin aufwies. Ein wesentlicher Unterschied zwischen einer 0.2 %igen und einer 2 %igen Inhalationslösung ließ sich nicht feststellen. Die Wirkung, gemessen an der Inhalationszeitverlängerung gegenüber Histamin und Serotonin, trat praktisch sofort nach der Vorinhalation mit dem Localanästheticum ein, nahm bei der 0.2 %igen Pantocainlösung kontinuierlich bis zum 24-Stundenwert ab. Der Schutzeffekt gegenüber Larocain (2 % und 10 %) war etwas geringer, während die Novocain-Vorinhalation bei der 2 %igen Lösung nur sofort nach der Applikation zu einer signifikanten Histamin- und Serotoninhemmung führte. Die Anwendung eines 10 %igen Novocain-Aerosols ergab etwa die gleichen Resultate wie die 10 %ige Larocain-Vorbehandlung.

Im Gegensatz zur intraperitonealen Injektion von 114 mg/kg Meerschweinchen Novocain und 57 mg/kg Tier Xylocain ließen sich nach Dosen von 17 mg/kg Tier einer Novesinelösung, 30 mg/kg Tier einer Larocainlösung und 12 mg/kg Tier einer Pantocainlösung 15 - 30 Minuten nach der Applikation signifikante Histamin- und Serotonin-Inhalationswerte errechnen. Beim Novemine und Larocain fiel auf, daß die signifikante Wirkung gegenüber Serotonin länger anhielt als gegenüber Histamin, während dies beim Pantocain nicht der Fall war. Eine Signifikanz von $P = 0.001$ fand sich bei den letztgenannten drei Substanzen bezüglich der Histamin- und Serotonin-Inhalationswerte lediglich 15 - 30 Minuten nach der Vorbehandlung. Die maximale Wirkungsdauer gegenüber Serotonin betrug bei der Novesinelösung 6 Stunden, bei Larocain und Pantocain 3 Stunden.

Die intraperitoneale Applikation von 30 mg/kg Tier Phenylbutazon ohne Xylocainzusatz ergab einen Anstieg der Inhalationswerte gegenüber dem Histamin- und Serotonin-Aerosol bereits nach wenigen Stunden, jedoch ließen sich signifikante Werte erst ab 6. Tag nach der Ap-

plikation errechnen. Das Maximum der Wirkung fand sich zwischen dem 10. und 15. Tag, die Wirkungsdauer betrug bei dieser Versuchsreihe 23 Tage. Der Effekt von 30 mg/kg Tier des Metaboliten I (Tanderil) intramuskulär zeigte eine signifikante Hemmung gegenüber Histamin und Serotonin bereits am 3. Tage, das Wirkungsmaximum fand sich am 12. Tage und die Wirkungsdauer betrug 32 Tage. Bezüglich Intensität und Dauer der Wirkung zeigte der Metabolit I gegenüber dem Phenylbutazon eine deutliche Überlegenheit.

D i s k u s s i o n

Sowohl bei der inhalativen Vorbehandlung wie auch bei der parenteralen Anwendung zeigte das Pantocain die stärksten histamin- und serotoninhemmenden Effekte. Hierbei ist offenbar die Teilchengröße der Inhalatpartikelchen an dem Ausmaß des Effektes einzelner Substanzen beteiligt (53). Im Gegensatz zur relativ kurzen localanästhetischen Wirkung fällt jedoch bei sämtlichen geprüften Substanzen eine längere Wirkungsdauer im Asthmatest auf, die z. T. sogar 24 Stunden erreichte. Verständlicherweise sind die Vorinhalationen mit einem Localanästheticum hinsichtlich des Histamin- und Serotoninantagonismus stärker ausgeprägt als bei einer parenteralen Applikation, bei der die Konzentrationen im Bereich der Bronchiolen sicherlich nur minimal sind. Andererseits fanden sich toxische Nebenwirkungen lediglich bei der parenteralen Applikation von Pantocain in höherer Dosierung, wobei es vereinzelt zu Streckkrämpfen kam. Nach AUMÜLLER, STEIN und RUSCHIG (7) wird die Relation Wirkung/Toxizität durch die Einführung bestimmter Radikale in das chemische Grundskelett bestimmt (vgl. auch 76). Für die Pharmakodynamik der Localanästhetica ist die Resorption von entscheidender Bedeutung und ebenfalls wie die anderer Stoffe eine Frage des Zellmembranaufbaus und der Membrandurchlässigkeit. Wirkungsintensität und Pharmakodynamik der einzelnen Localanästhetica werden somit durch ihre chemische Konfiguration und die Membrandurchlässigkeit bestimmt (1, 2, 3, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 35, 40, 50, 56, 58, 60, 61, 67). So konnten HERR und BALOGH (36) nachweisen, daß die stärker wirksamen Substanzen dieser Gruppe besser resorbiert und auch stärker im Gewebe gebunden werden, wobei eine Abhängigkeit vom Gewebs-pH besteht (47, 31). Im alkalischen Milieu sind die Localanästhetica auch in vitro beständiger (52). Basische Localanästhetica gelangen im übrigen vorwiegend als undissoziierte Moleküle durch Zellmembranen. Daß unterschiedliche Konzentrationen der einzelnen Verbindungen keine grundsätzlichen pharmakodynamischen Unterschiede aufweisen, dürfte darauf beruhen, daß die Eliminations-

Geschwindigkeit mit steigender Konzentration zunimmt. Es müssen jedoch auch gewisse Mengen zumindest für einige Stunden im Kreislauf zirkulieren, denn nur so ist die Fernwirkung von intraperitoneal injizierten Localanästhetica im Bereich des Bronchialsystems zu erklären. Inwieweit zusätzliche Beeinflussung enzymatischer Reaktionen für die Hemmung am Histamin- und Serotoninasthma verantwortlich zu machen sind (43), muß noch offen bleiben. Es gelang jedoch der Nachweis, daß die Affinität der Localanästhetica zur Acetylcholinesterase um zwei Zehnerpotenzen höher ist als die des Acetylcholins selbst. Somit scheint hier der Mechanismus einer kompetitiven Hemmung (41), bzw. einer Rezeptorenkonkurrenz um Enzymmoleküle (66, 79) vorzuliegen, wodurch die Acetylcholinbildung gehemmt wird (41). Damit erklärt sich eine gewisse spasmolytische Wirkung von Localanästhetica auf die glatte Muskulatur (29). Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, daß durch den Wegfall cholinergischer Reize der komplexe Vorgang des durch Histamin und Serotonin ausgelösten Asthma gehemmt wird. Zusätzlich ist eine zentral dämpfende Wirkung (39), sowie eine depressorische Wirkung auf das Atemzentrum (4, 29, 91) im gleichen Sinn zu werten. Interessanterweise wurde auch eine hustenstillende Wirkung für Localanästhetica beschrieben, die unabhängig von der localanästhetischen Wirkungsintensität über eine Dämpfung der zentralen Hustenreflexbahn erklärt wird (77). Inwieweit eine Hemmung des Aminooxycasesystems im Adrenalinstoffwechsel durch Localanästhetica spezifisch ist, oder inwieweit auch die Aminooxydase des Histamin- und Serotoninmetabolismus beeinflusst werden kann, ist bislang noch nicht untersucht (62). Ein Wirkungsmechanismus über eine Blockierung der Histamin- und Serotoninrezeptoren auf dem Wege einer kompetitiven Hemmung ist unwahrscheinlich, da die wirksamen Gruppen der Localanästhetica mit denen des Histamin und Serotonin nicht identisch sind.

Das Phenylbutazon zeigt ebenso wie das bereits im Rahmen früherer Untersuchungen getestete Phenylbutazon ohne Xylocainzusatz einen Histamin- und Serotoninantagonismus. Die Effekte des Metaboliten I waren jedoch bei gleicher Dosie-

rung wesentlich stärker, d. h. die signifikante Wirkung setzte früher ein und hielt länger an. Auch quantitativ scheint eine gewisse Überlegenheit gegenüber dem Phenylbutazon vorzuliegen, was auch im Rahmen der klinischen Prüfung für das Phenylbutazon mit Xylocainzusatz zutrifft (8, 10, 28, 65, 85). Während vergleichende Untersuchungen der antiphlogistischen Effekte einer größeren Reihe von Antiphlogistica und Glucocorticoiden mit dem Phenylbutazon bereits vorliegen (5, 71, 75, 89), fehlten bislang entsprechende Testergebnisse mit dem Metaboliten I. Interessanterweise zeigte nun die Applikation von gleichen Dosen Prednisolon als freier Alkohol und Metaboliten I, daß sich bei etwa gleicher Wirkungsdauer kein signifikanter Wirkungsunterschied am Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens feststellen läßt.

Die Wirkungsdauer des Phenylbutazon mit Xylocainzusatz war in unseren Versuchen wesentlich kürzer als die des Phenylbutazon und insbesondere des Metaboliten I. Inwieweit diese Unterschiede dem Xylocainzusatz zuzuschreiben sind, muß noch offen bleiben, da Xylocain allein bei der gleichen Versuchsanordnung keine Wirkung gezeigt hat. Die längere Wirkungsdauer des Metaboliten I zeichnet sich bereits beim Granulomtest ab, da hier erfahrungsgemäß Substanzen mit einer Depotwirkung wesentlich stärkere Effekte aufweisen als solche mit kurzer Wirkungsdauer. Bei Verbindungen mit raschem Wirkungseintritt und sehr kurzer Wirkungsdauer fehlen die Hemmeffekte im Granulomtest. Schließlich dürfte die Überlegenheit des Metaboliten I in qualitativer und quantitativer Hinsicht darauf zurückzuführen sein, daß Phenylbutazon im Stoffwechsel zunächst metabolisiert wird und nur ein bestimmter Prozentsatz jeweils zu dem Metaboliten I umgebaut wird (37). Hierauf sind im wesentlichen die unterschiedlichen Halbwertzeiten zurückzuführen (18, 20). Der Metabolit I scheint sehr stabil zu sein (17, 19) und besitzt im Organismus einen trägeren Stoffwechsel als Phenylbutazon. Eine Literaturübersicht bezüglich des Intermediärstoffwechsels des Phenylbutazon findet sich bei RECHENBERG (65, vgl auch 72). Es besteht noch Unklarheit darüber, inwieweit Phenylbutazon, bzw. der Metabolit I im Darm rück-

resorbiert wird und welche Mengen der beiden applizierten Substanzen evtl. im Darm durch Bakterien abgebaut werden können. HARWERTH und WÖHLER (32, 33) fanden jedenfalls in der Galle größere Mengen dieser zwei Verbindungen als im Darm.

Die Bindung des Phenylbutazon an Albumine und α_1 -Globuline (32, 33, 48, 54, 83) ist für den Transport von maßgeblicher Bedeutung. Über die Bindungsverhältnisse des Metaboliten I bestehen noch Unklarheiten. Der Wirkungsmechanismus des Phenylbutazon wurde bereits in einer früheren Arbeit abgehandelt (89, vgl. auch 59, 63, 73), wobei u. a. neben einer Verzögerung des Cortisonabbaus im Ring A gewisse Membraneffekte diskutiert wurden (21, 24, 34, 44, 45, 46, 51, 57, 74, 81, 82). Es scheint auch zu Veränderungen im Bereich von Substanzen des Bindegewebes, so z. B. der Hyaluronsäuren durch Phenylbutazon zu kommen, wobei noch unklar ist, inwieweit es sich um Molekulargewichtsveränderungen oder lediglich um eine Variation der Molekülform handelt (56). Neuere Untersuchungen von SCHWARZ haben schließlich gezeigt (70), daß die unveresterten 17-OHCS im Plasma und die 17-KGS und 17-Kst. im Harn durch Phenylbutazon nicht signifikant verändert werden, und BRODIE et al. (15) kam auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse zu der Überzeugung, daß ein Wirkungsmechanismus über die Nebennierenrinne bzw. Hypophyse im Gegensatz zu den Salicylaten (22) unwahrscheinlich ist. Ebenso fehlt ein Zusammenhang mit dem Aldosteronstoffwechsel (49). Interessante Befunde von TRETHERWIE (78) deuten darauf hin, daß Phenylbutazon die Freisetzung von Histamin und Serotonin und insbesondere der SRS (slow reacting substances) in der anaphylaktischen Meerschweinchenlunge hemmt. Inwieweit die analgetischen Effekte des Phenylbutazon auf diesem Mechanismus beruhen, muß allerdings noch offen bleiben.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Der histamin- und serotoninantagonistische Effekt von Larocain, Novocain, Pantocain, Xylocain und Novesine wurde nach intraperitonealer Injektion am Modellversuch des Meerschweinchensasthmas geprüft. Während Novocain und Xylocain keine signifikanten Hemmwirkungen gezeigt haben, kam es nach der Novesine-, Larocain- und insbesondere der Pantocainvorbehandlung zu einer kurzfristigen Verlängerung der Inhalationszeiten gegenüber dem Histamin- und Serotonin-Aerosol. Nach der intraperitonealen Injektion von Novesine, Larocain und Pantocain trat das Maximum der Wirkung 15 - 30 Minuten nach der Applikation ein und die Wirkungsdauer hielt über einen Zeitraum von 3 bis 6 Stunden an.

Eine inhalative Vorbehandlung mit einem Pantocain-, Novocain-, sowie Larocain-Aerosol in verschiedenen Konzentrationen zeigte dosisabhängig wesentlich stärkere histamin- und serotoninhemmende Wirkungen, die sofort nach der Inhalation einsetzten und bis zu 24 Stunden anhielten. Vergleichende Untersuchungen über histamin- und serotoninantagonistische Effekte des Phenylbutazons ohne Xylocain-Zusatz sowie des Metaboliten I (Tanderil) ergaben bei gleichen Dosen in zeitlicher und quantitativer Hinsicht eine deutliche Überlegenheit des Tanderil gegenüber dem Phenylbutazon. Die Wirkung des Tanderil entsprach bezüglich seiner Pharmakodynamik etwa der des unveresterten Prednisolon. Der Wirkungsmechanismus, die Pharmakodynamik sowie die therapeutischen Konsequenzen wurden diskutiert.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) ADAMS, R., RILEY, E. K., BURNETT, W. B.,
JENKINS, R. L.
J. Am. Chem. Soc. 48, 1758 (1926)

- (2) ADRIANI, J.
The chemistry of anesthesia
Charles C. Thomas, Springfield, III. (1946)

- (3) ADRIANI, J.
The pharmacology of anesthetic drugs, a
syllabus for students and clinicians
Charles C. Thomas, Springfield, III. (1952)

- (4) ANREP, von B.
Arch. f. d. ges. Physiol. 21, 38 (1879)

- (5) ANTWILDER, H.
Klin. Wschr. 21, 1087 (1957)

- (6) ATANACKOVIC, D., DALGAARD-MIKKELSEN, S.
Arch. internat. pharmacodyn. 85, 1 (1951)

- (7) AUMÜLLER, W., STEIN, L., RUSCHIG, H.
Medizin und Chemie Bd. IV, Farbwerke Hoechst
Verlag Chemie, Weinheim/ Bergstraße (1958)

- (8) BARCZYK, W.
Dtsch. med. Journ. 11, 402 (1961)

- (9) BEECHEER, H. K.
The physiology of anesthesia
Oxford University Press, New York (1938)

- (10) BELLAC, F.
Ars medici 1, 35 (1961)

- (11) BIGGLOW, N., HARRISON, I.
J. Pharmacol. & Exper. Ther. 81, 368 (1944)

- (12) BISHOP, G. H.
J. Cell u. Comp. Physiol. 1, 177 (1932)
- (13) BROCKMYER, M. L. and McGOWAN, T. S.
Surg., Gynec. u. Obst. 88, 528 (1949)
- (14) BRODIE, B. B., LIEF, P. A. and POET, R.
J. Pharm. u. Exper. Ther. 94, 359 (1948)
- (15) BRODIE, B. B. et al.
Amer. J. med. 16, 181 (1954)
- (16) BURLEY, D. M.
Lancet 1, 774 (1958)
- (17) BURNS, J. J., ROSE, R. K., GOODWIN, S.
REICHENTHAL, J., HORNING, E. C., BRODIE, B. B.
J. Pharm. exper. Ther. 113, 481 (1955)
- (18) BURNS, J. J., YU, T. F., DAYTON, P. G.
GUTMAN, A. B., BRODIE, B. B.
Annals New York Academy Sciences 86, 1 (1960)
- (19) BURNS, J. J., ROSE, K. R., CHENKIN, T.
GOLDMAN, A., SCHULERT, A., BRODIE, B. B.
J. Pharm. exper. Ther. 109, 346 (1953)
- (20) BURNS, J. J., SCHULERT, A., CHENKIN, T.
GOLDMAN, A., BRODIE, B. B.
J. Pharm. 106, 375 (1952)
- (21) CRAVERI, F., CREMA, A. M., DORMIA, L.
Arzeneimittelforschung 10, 925 (1960)
- (22) DOMENJOZ, R.
Arch. exper. Path. u. Pharm. Bd. 225, 14 (1955)
- (23) DOMENJOZ, R.
Annals New York Academy Sciences 86, 1, 263 (1960)

- (24) DZIUBA, K.
Die Medizinische 38, 1768 (1959)
- (25) EICHHOLTZ, F.
Dtsch. med. J. 2, 405 (1954)
- (26) EICHHOLTZ, F.
Arch. HNO-Heilk. u. 2. HNO-Heilk. 163, 98 (1953)
- (27) FRIEBEL, H.
Histamin und anaphylaktischer Schock
Schattauer, Stuttgart (1956)
- (28) GEIGY, J. R., AG Basel
Tanderil
- (29) GOODMAN, L. S., GILMAN, A.
The pharmacological basis of therapeutica cocaine,
procaine and other synthetic local anesthetics
The Macmillans Company, New York (1955)
- (30) HAAS, H.
Histamin und Antihistamine
Editio Cantor, Aulendorf (1951/1952)
- (31) HAUSCHILD, F.
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
Georg Thieme, Leipzig (1958)
- (32) HARWERTH, H. G., WÖHLER, F.
Proc. III Europ. Rheumat. Congr. Elsevier
Amsterdam (1956) 613
- (33) HARWERTH, H. G., WÖHLER, F.
Ztschr. Rheumaforsch. 16, 265 (1957)
- (34) HEINER, K. H., HEITE, H. J.
Klin. Wschr. 36, 370 (1958)

- (35) HELRICH, M., PAPPER, E. M., BRODIE, B. B.,
FINK, M., ROVENSTINE, E. A.
J. Pharm. exper. Ther. 100, 78 (1950)
- (36) HERR, F., BALOGH, S.
Arch. Exper. Path. u. Pharm. Bd. 232, 423 (1958)
- (37) HERRMANN, B.
Med. Exper. 1, 3: 170 (1959)
- (38) HERXHEIMER, H.
J. Physiol. 128, 433 (1955)
- (39) HILL, E. F., MACDONALD, A. D.
J. Pharm. exper. Ther. 53, 454 (1935)
- (40) HIRSCHFELDER, A. D., BIETER, R. N.
Physiol. Rev. 12, 190 (1932)
- (41) JACO, N. T., WOOD, D. R.
J. Pharm. exper. Ther. 82, 63 (1944)
- (42) KALLOS, P., PAGEL, W.
Acta Medica Scand. 91, 292 (1937)
- (43) KALOW, W.
J. Pharm. exper. Ther. 104, 122 (1952)
- (44) KERSTEN, H., STAUDINGER, H. J.
Klin. Wschr. 523 (1956)
- (45) KERSTEN, H., STAUDINGER, H. J.
Ztschr. f. Rheumaforsch. 259 (1957)
- (46) KORUS, W., SCHRIEFERS, H., DIRSCHERL, W.
Arzneimittelforsch. 6, 596 (1956)
- (47) KRAHL, M. E., KELTCH, A. K., CLOWES, G. H. A.
J. Pharm. exper. Ther. 68, 330 (1940)

- (48) KÜCHLEISTER, H., GOLDECK, H.
Ärztl. Forsch. 11, 544 (1956)
- (49) LINKE, A., DOWLATABADI, H.
Klin. Wschr. 1028 (1958)
- (50) LÖFGREN, N.
Studies on local anesthetics. Xylocaine, a new
synthetic drug.
Ivar Haeggströms, Stockholm (1948)
- (51) LUTZMANN, L., DIRSCHERL, W.
Acta endocrinologica 34, 77 (1960)
- (52) MIDDENDORF, L., ROSS, G.
Medizin u. Chemie Bd. IV, Farbwerke Hoechst
Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße (1958)
- (53) MITCHELL, R. J.
The American Review of Respiratory Diseases
Vol. 82/5, (1960)
- (54) MOHRING, D.
Ärztl. Forsch. 2, 66 (1958)
- (55) MOHRING, D.
Ärztl. Forsch. 2, 68 (1958)
- (56) MOORE, D. C.
Anesthesiology 11, 470 (1950)
- (57) MUTH, H. W.
Ther. d. Gegenw. 8, 317 (1958)
- (58) NIEMANN, A.
Ann. d. Chem. 114, 213 (1860)
- (59) OHLEMYER, P., KRÖMER, H.
Arzneimittelforsch. 8, 4: 247 (1958)

- (60) PAPPER, E. M., BRODIE, B. B., LIEF, P. A.
ROVENSTINE, E. A.
New York State J. Med. 48, 1711 (1948)
- (61) PAPPER, E. M., ROVENSTINE, E. A.
New York State J. Med. 50, 281 (1950)
- (62) PHILPOT, F. J.
J. Physiol. 97, 301 (1940)
- (63) PULVER, R., EXER, B., HERKHAHN, B.
Schweiz. med. Wschr. 86, 1030 (1956)
- (64) QUADBECK, G.
Die Medizinische 37 (1959)
- (65) RECHENBERG, v. H. K.
Butazolidin)Phenylbutazon(
Georg Thieme, Stuttgart (1961)
- (66) RICHARDS, R. K., DEUTER, K. E.
J. Pharm. exper. Ther. 87, 42 (1946)
- (67) SADOVE, M. S., WYANT, G. M., GITTLESON, L. A.
KRETCHEMER, H. E.
J. Amer. M. A. 148, 17 (1952)
- (68) SCHEIFFARTH, F., ZICHA, L., SCHOTT, G.,
SCHMID, E., ALMS, U.
Arzneimittelforsch. 11, 595 (1961)
- (69) SCHMID, E., ZICHA, L., SCHEIFFARTH, F.
BÜTTNER, O.
Arzneimittelforsch. 8, 474 (1959)
- (70) SCHWARZ, K.
Klin. Wschr. 38, 227 (1960)
- (71) SEIDEL, K., KNOBLOCH, H.
Ztschr. f. Rheumaforsch. 16, 231 (1957)

- (72) STEINKOPFF, D.
Ztschr. f. Rheumaforsch. 7/8, 259 (1957)
- (73) STENGER, E. G.
Dtsch. med. J. 9, 6: 331 (1958)
- (74) STENGER, E. G., MOERSDORF, K., DOMENJOZ, R.
Dtsch. med. J. 6, 574 (1955)
- (75) THEOBALD, W., DOMENJOZ, R.
Arzneimittelforsch. 9, 18 (1958)
- (76) THER, L.
Medizin u. Chemie Bd. IV, Farbwerke Hoechst
Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße (1958)
- (77) THER, L., LINDNER, E.
Medizin u. Chemie Bd. IV, Farbwerke Hoechst
Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße (1958)
- (78) TRETHEWIE, E. R.
The Australian Journal of Experimental Biology
and Medical Science, Vol. XXXV (1957)
- (79) TRIPOD, J.
J. Physiol. 97, 289 (1940)
- (80) WILDE, W.
Annual Review of Physiology Vol. 17, 17 (1955)
- (81) WILHELMI, G.
Die medizinische 50, 1591 (1952)
- (82) WILHELMI, G.
Helv. physiol. pharm. Acta 14, C 47 (1956)
- (83) WOEHLE, F., COOK SUP SO.
Ueber die Bindung von Chemotherapeutika an
Serumproteine

- (84) WOLFF, G.
Ztschr. f. Rheumaforsch. 12, 305 (1953)
- (85) YÜ, T. F., BURNS, J. J. et al.
J. Pharmacol. & Exper. Ther. 123, 63 (1958)
- (86) ZICHA, L.
Ther. d. Gegenw. 100, 213 (1961)
- (87) ZICHA, L., SCHEIFFARTH, F., SCHMID, E.
KOSCHERA, H., GRAF, N.
Arzneimittelforsch. 10, 728 (1960)
- (88) ZICHA, L., SCHEIFFARTH, F., SCHMID, E.
WESCHTA, W.
Arzneimittelforsch. 10, 890 (1960)
- (89) ZICHA, L., SCHEIFFARTH, F., SCHMID, E.,
ALMS, U., SCHOTT, G.
Arzneimittelforsch. 11, 598 (1961)
- (90) ZICHA, L., SCHMID, E., SCHEIFFARTH, F.,
GRAF, N., KOSCHERA, H.
Arzneimittelforsch. 10, 831 (1960)
- (91) ZIPF, H. F.
Arzneimittelforsch. 9, 529 (1957)

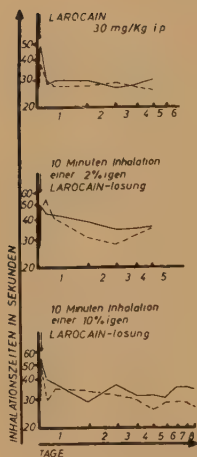


Abb. 1

Mittelwerte der Inhalationszeiten für Histamin- und Serotoninaerosol vor und nach i.p. Applikation von 30 mg/kg L a r o c a i n sowie vor und nach inhalativer Vorbehandlung mit unterschiedlichen Konzentrationen.

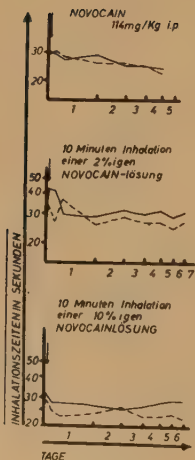


Abb. 2

Mittelwerte der Inhalationszeiten für Histamin- und Serotoninaerosol vor und nach i.p. Applikation von 114 mg/kg N o v o c a i n sowie vor und nach inhalativer Vorbehandlung mit unterschiedlichen Konzentrationen.

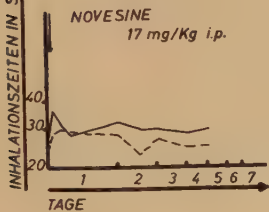
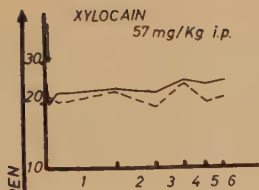


Abb. 3

Mittelwerte der Inhalationszeiten für Histamin- und Serotoninaerosol vor und nach i.p. Applikation von 57 mg/kg Xylocain und 17 mg/kg Novesine.

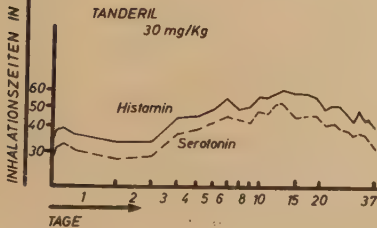
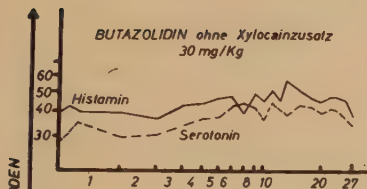


Abb. 4

Mittelwerte der Inhalationszeiten für Histamin- und Serotoninaerosol vor und nach i.p. Applikation von 30 mg/kg Butazolidin ohne Xylocainzusatz und 30 mg/kg Tanderil.

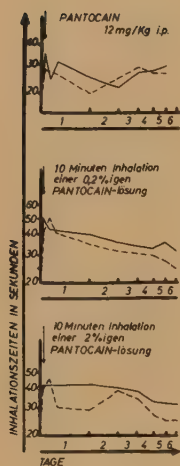


Abb. 5

Mittelwerte der Inhalationszeiten für Histamin- und Serotoninaerosol vor und nach i.p. Applikation von 12 mg/kg Pantocain sowie vor und nach inhalativer Vorbehandlung mit unterschiedlichen Konzentrationen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof. Dr. med. N. Henning
für die Übernahme des Referats sowie
für die freundliche Überlassung des
Themas zu danken.

Schließlich möchte ich mich auch bei
Herrn Dr. med. L. Zicha für die Un-
terstützung bei der Anfertigung die-
ser Arbeit bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 9. Dezember 1937 wurde ich als Tochter des Dr. med. Georg Bregulla und seiner Ehefrau Magda, geb. Berger, in Magdeburg geboren. 1944 in Sandkrug/ Eberswalde eingeschult, besuchte ich von 1945 - 1951 die Martin - Schwantes - Schule, ab 1951 die Lessingschule Magdeburg. Von 1952 - 1956 war ich Schülerin der Humboldt-Oberschule Magdeburg und absolvierte dort 1956 das Abitur. Im September 1956 erfolgte die Immatrikulation an der Humboldt - Universität Berlin, wo ich im Juni 1957 das Vorphysikum, im Januar 1959 das Physikum bestand. Danach wurde ich verpflichtet, mein Studium an der Medizinischen Akademie Magdeburg fortzusetzen. Nach dem Tode meines Vaters kam ich schließlich nach Erlangen und bin seit dem Sommersemester 1961 an der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen - Nürnberg eingeschrieben. Im Sommersemester 1962 habe ich hier mein medizinisches Staatsexamen mit der Note "sehr gut" abgelegt.

Fotodruck

- Wiltrud Hegl, Erlangen Brüxer Straße 9, Telefon 16 36 -
